

THESIS

MUNICH

1963

**Über die unterschiedliche carcinogene
Wirkung von 2-Acetylaminofluoren in der
Ratten- und Hamsterlunge**

Ulrich Schmidt

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler

**Über die unterschiedliche carcinogene
Wirkung von 2-Acetylaminofluoren in der
Ratten- und Hamsterlunge**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ulrich Schmidt
aus Magdeburg

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. DONTENWILL
Korreferent: Prof. Dr. W. BÜNGELER
Dekan: Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1963

MEINER TÖDLICH VERUNGLÜCKTEN
BERGKAMERADIN STEFFI GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung	6
Struktur, Chemie, Entdeckung	
2. Bisherige Untersuchungen	8
Veröffentlichungen	
3. Eigene Untersuchungen	11
a) Methodik	11
b) Ergebnisse	12
4. Diskussion der Ergebnisse	20
5. Zusammenfassung	23
6. Literatur	25

1. EINLEITUNG

Die naturwissenschaftliche und medizinische Forschung bemüht sich seit Jahren um die Klärung der Kausalzusammenhänge bei der Entstehung von Geschwülsten. Geschwülste lassen sich durch die verschiedensten chemischen oder physikalischen Noxen experimentell auslösen. Der Vorgang der Umwandlung einer normalen Zelle in eine Tumorzelle, die sogenannte "Initialphase der Carcinogenese" (BUTENANDT und DANNENBERG) scheint in jedem Falle weitgehend der gleiche zu sein, wenn auch die morphologischen Befunde bei den einzelnen Geschwulsttypen in den verschiedenen Organen deutliche Unterschiede zeigen.

Seit Beginn der experimentellen Krebsforschung sind bis heute etwa 500 nachweisbare Krebsnoxen bekannt geworden (GRAFFI und BIELKA). Diese Zahl umfasst chemische und physikalische Noxen. Die chemischen Noxen werden in anorganische und organische unterteilt. Von den letzteren existieren etwa 25 Grundgerüsttypen, zu denen jeweils mehrere in ihrer carcinogenen Wirkung unterschiedliche Substituenten hinzukommen. Während die Mehrzahl der bekannten Substanzen am Orte der Applikation wirkt, an den sie willkürlich gebracht wurde, induzieren verschiedene Carcinogene, die nicht direkt am Applikationsort wirken, meist nur Tumoren in einem einzelnen Organ (BIELSCHOWSKY). Die organotrope Wirkung ist zum Teil abhängig von Applikationsart, zum Teil von der chemischen Zusammensetzung des applizierten Stoffes. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Wirkung einer carcinogenen Substanz, die auf dem Blutweg carcinomatöse Veränderungen hervorruft, bei 2 verschiedenen Tierarten unter den gleichen Versuchsbedingungen zu untersuchen.

DONTENWILL und MOHR hatten bei Hamstern die Wirkung von 2-Acetylaminofluoren auf die Leber untersucht. Sie beobachteten nach langdauernder Behandlung nur cystische Leberveränderungen aber keine Carcinome. Die cystischen Leberveränderungen, die zum Teil als cystische Leberdystrophie bezeichnet wurden, zeigten eine weitgehende Übereinstimmung mit den Veränderungen, die DRUCKREY nach Behandlung mit Dimethylaminoazobenzol bei Ratten gesehen hatte, und die bereits früher von LAUBER und DANNENBERG ebenfalls nach Behandlung mit Dimethylaminoazobenzol bei Ratten beobachtet wurden. Bei diesen cystischen Leberveränderungen handelt es sich offenbar um eine unterschwellige onkogene Wirkung, wobei durch die carcinogene Substanz ein starker Proliferationsreiz auf die Leber ausgeübt wird, der aber nicht zur eigentlichen carcinogenen Wirkung ausreicht.

Ein ähnlicher Effekt konnte kürzlich von GRAFFI bei Untersuchungen mit dem Polioma-Virus nachgewiesen werden, wobei durch die Viruswirkung lediglich cystische Nierenveränderungen, aber nicht die beim Polioma-Virus bekannten Nierentumoren auftraten.

Das Ziel dieser Untersuchungen war es, die unterschiedliche carcinogene Wirkung des 2-AAF, kombiniert mit Cyren B, auf die Lunge von Ratte und Goldhamster zu untersuchen, wobei insbesondere die Fragen der organotropen Wirkung der carcinogenen Substanz zur Diskussion standen. Durch die vergleichende Untersuchung der Wirkung einer carcinogenen Substanz bei 2 verschiedenen Tierarten sollten die früheren Untersuchungen über die organotrope Wirkung der Nitrosamine bei Ratte und Hamster ergänzt werden. Bei der Untersuchung der Nitrosamine auf die Ratten- und Hamsterlunge zeigten alle Nitrosamine (Diäthylnitrosamin, Nitrosomorpholin und Nitrosopiperidin) bei den Hamstern eine carcinogene Wirkung, insbesondere in der Lunge und Trachea, während die gleichen Substanzen bei der Ratte, auch bei lokaler Behandlung in der Lunge keine carcinogene Wirkung erkennen liessen.

Für die Versuche wurde 2-Acetylaminofluoren, eine Verbindung aus der Gruppe der aromatischen Amine, verwendet. Die Verbindung besteht aus 2, durch eine Methinbrücke und eine Kohlenstoffbrücke gekoppelten Benzolringen, die am 2. Kohlenstoffatom eine, mit einem Essigsäurerest gekoppelte, Aminogruppe tragen. In dieser Form wurde die Substanz erstmals im Jahre 1902 von DIEHLS u. a. über die Vorstufen Fluoren, Nitrofluoren, Aminofluoren dargestellt. Sie kristallisiert in grauen Nadeln aus und schmilzt bei 191°. 2-AAF ist unlöslich in Wasser, löslich in Äthylalkohol, Azeton, Glykol und in Ölen.

Die carcinogene Wirkung des 2-AAF entdeckten im Jahre 1941 WILSON, DE EDS und COX. Die Autoren untersuchten die Substanz anlässlich einer Toxizitätsbestimmung für Insekticide. Dabei fanden sie keine direkte Toxizität. Die längere Verabreichung bei Ratten erwies sich als schädlich. 2-AAF in einer Konzentration von 0,004 % der Nahrung beigemischt, führte bei mehr als der Hälfte aller Versuchstiere in 3 - 11 Monaten zu benignen und malignen Organumoren. Es wurden Tumoren der Harnblase, des Nierenbeckens, der Leber, des Pankreas, der Lunge, des Subcutangewebes, des Colon und der Brustdrüse beobachtet. Nur in wenigen Fällen traten in den verschiedenen Organen gleichzeitig Tumoren auf.

2. BISHERRIGE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG DES 2-ACETYLAMINOFLUOREN

WILSON, DE EDS u. COX variierten Konzentration des 2-AAF, Dauer und Form der Applikation, Alter der Tiere bei Versuchsbeginn, Diät. Sie beobachteten den Einfluss dieser Faktoren auf die Carcinomentstehung. 2-AAF wirkt bei Ratten carcinogen, wenn die Konzentration in der Diät mehr als 0,004 % beträgt (Minimaldosis). Die Maximaldosis, bei der bereits nach 25 Tagen Carcinome hervorgerufen wurden, betrug 0,015 %. Bei dieser hohen Dosis starben mehr als die Hälfte der Tiere vor dem 25. Tage. Eine einmalige grosse Dosis von 1 g 2-AAF wirkte nicht carcinogen. Wurde die Konzentration von 2-AAF vermindert, so trat das Tumorwachstum erst nach längerer Behandlungsdauer auf. Nur die perorale Applikation von 2-AAF über längere Zeit erwies sich als carcinogen. Andere Applikationsformen, wie subcutane Injektion oder Puderung des Gehörganges waren ohne Erfolg. Ein hemmender Einfluss, der mit Lebertran, Hefe und Weizenkeimen angereicherten Diät konnte nicht festgestellt werden. Das Alter der Tiere war für die Tumorentwicklung ohne Bedeutung.

BIELSCHOWSKY beobachtete bei Ratten, die bei Versuchsbeginn 6 - 8 Wochen alt waren, nach 42 Wochen bei mehr als 90 % aller Tiere ein Krebswachstum in verschiedenen Organen. Täglich wurden 4 mg 2-AAF verfüttert. Es traten maligne Hepatome auf, die in ihrem histologischen Bau den durch Dimethylaminoazobenzol hervorgerufenen Tumoren sehr ähnlich sahen. Der Krebsentstehung ging in allen Fällen eine Lebercirrhose voraus. Die Verwendung einer Diät, welche die Zahl der durch Dimethylaminoazobenzol hervorgerufenen Tumoren senkt, hatte bei 2-AAF keinen Einfluss auf die Carcinomentstehung.

DUNNING, CURTIS u. MADSEN behandelten 50 Ratten von 5 verschiedenen Stämmen zwischen 7 und 18 Monaten mit einer täglichen Dosis von 3,4 mg 2-AAF dem Futter beigemischt. Vorwiegend wurden Leberveränderungen beobachtet. 35 mal Lebercirrhosen, 23 Hepatome und Gallengangsadenome meist kombiniert mit Cirrhose, 7 bösartige Lebertumoren, eingeschlossen 2 Sarkome, 2 Gallengangscarcinome und 3 Leberzellcarcinome, davon 2 ohne Cirrhose. Blasenpapillome und Basaliome traten bei 5 Tieren auf und 4 mal ein maligner Mammatumor. Die Veränderungen in der Leber waren sehr unterschiedlich und standen in keinem Verhältniss zur Menge des applizierten 2-AAF. Auf die Vielseitigkeit der Tumorerzeugung durch 2-AAF wies auch LOPEZ hin. Er erzielte bei Fütterungsversuchen mit dem Carcinogen bei 12 Ratten von 40 maligne Lebertumoren auf dem Boden einer Lebercirrhose. Ausserdem fand

sich ein Mammacarcinom, ein Gehörgangsepitheliom und ein Gliom. Das Gliom ging von der rechten Hemisphäre aus und zeigte histologisch kleine Lymphozytenähnliche Zellen von gleicher Grösse mit kompaktem rundem Kern.

SKORYNA, ROSS u. RUDIS beobachteten bei Ratten nach 6 Wochen Pudierung mit 2-AAF Carcinome des äusseren Gehörganges. Tumoren der Leber und der Brustdrüse traten nach oraler Applikation nur vereinzelt auf. Die Gehörgangstumoren waren Talgdrüsen- und Hornkrebse. Sie gingen von den zusammengesetzten Talgdrüsen des äusseren Gehörganges aus, die nur bei Nagetieren und Insektivoren vorkommen. In diesen Drüsen treten spontane Retentionszysten auf, von denen die Carcinome immer ihren Ausgang nehmen.

Bei anderen Laboratoriumstieren (Mäuse, Hühner, Kaninchen, Goldhamster, Hunde und Katzen) erwies sich 2-AAF gleichfalls als carcinogen.

ARMSTRONG u. BONSER behandelten Mäuse mit einer 1,5 %igen öligen Suspension von 2-AAF. Täglich wurden 0,2 ml mit der Magensonde verabfolgt. An 158 Tieren von 5 verschiedenen Stämmen zeigte sich, dass 2-AAF bei der Maus eine weitaus grössere carcinogene Wirkung besitzt, als jede andere bisher untersuchte Substanz. Es entstanden Harnblasenpapillome, Hepatome, Mammacarcinome, Tumoren der Schilddrüse, im Nierenbecken und im weiblichen Genitaltrakt.

Bei Hühnern gelang es BIELSCHOWSKY u. GREEN, durch eine Tagesdosis von 3 mg im Futter bei einem von 5 Tieren ein Nierencarcinom zu erzielen. Die Tiere waren bei Versuchsbeginn 1 Monat alt, bekamen 2-AAF über 45 Wochen verabreicht und wurden in der 87. Woche in moribundem Zustand getötet. Bei einem Tier war die Niere völlig in ein unregelmässiges knotiges Gebilde umgewandelt. Histologisch zeigte der Tumor alle Zeichen eines anaplastischen Carcinoms.

BONSER u. GREEN beobachteten nach 2-AAF-Fütterung an Kaninchen Veränderungen an den ableitenden Harnwegen. Bei allen Tieren kam es zu Metaplasien des Übergangsepithels. In der Hälfte der Fälle wurden Übergangsepithelcarcinome und Adenocarcinome in den Ureteren und der Blase gesehen.

MALUGEENA erzeugte durch 2-AAF-Fütterung in einem Jahr bei 4 von 17 Goldhamstern Tumoren. Lebertumoren von unterschiedlichem histologischem Bau wurden 3 mal beobachtet. In einem Fall entwickelten sich multiple Papillome der Haut.

MORRIS u. EYESTONE fütterten Hunde 68 bis 91 Monate mit einer Gesamtmenge von 90 bis 198 g 2-AAF. Das entspricht einer Tagesdosis von 4,5 mg. Es entstanden Tumoren in der Leber und Harnblase. Die Grösse der entstandenen Tumoren hatte eine direkte Beziehung zur Menge des verabreichten Carcinogens. Am grössten waren die Tumoren bei den Tieren, die während der Fütterungsperiode eine Gesamtmenge von fast 200 g 2-AAF erhalten hatten. Histologisch fanden sich hepatozelluläre Carcinome. In der Harnblase entstanden multiple gutartige Papillome. Bei einer anderen Versuchsgruppe von 4 Tieren, die in 30 Monaten 32 - 37 g 2-AAF erhalten hatten, fanden sich keine Tumoren.

SKORYNA, RUDIS u. WEBSTER gelang es bei Katzen, mit einer täglichen Dosis von 40 - 50 mg im Futter nach einer Zeit von 17 - 18 Monaten Lungentumoren zu induzieren. Multiple kleine Tumorknoten, deren undifferenzierte Zellen weitgehend das Bild eines polymorphzelligen Sarkoms zeigten, wurden in der Lunge beobachtet. Es kam zu Gefässeinbrüchen mit Geschwulstthrombosen. Bronchopneumonien waren häufig.

FISCHER sah bei intraperitonealer und oraler Verabreichung des Cancerogens an Albinoratten nach einer Versuchsdauer von 120 - 720 Tagen multiple, oft systematisierte Wucherungen der Lunge. Gleiche Veränderungen fanden sich auch in Leber, Milz und Nieren. Die von anderen Untersuchern erwähnten, meist epithelialen Tumoren in der Leber, Haut, Harnblase und dem Gehörgang konnten nur selten beobachtet werden. Adenomatöse Wucherungen in Lunge und Leber wurden in allen Fällen gesehen. FISCHER betont, dass Alter und Geschlecht der Tiere keinen Einfluss auf die cancerogene Wirkung ausüben, und dass keine Unterschiede zwischen oraler und parenteraler Applikation bestehen. Bei unterschiedlicher Konzentration von 2-AAF innerhalb der gegebenen Grenzwerte war keine Beeinflussung der Carcinogenese festzustellen.

Analog zu der Feststellung, dass die, durch aromatische Kohlenwasserstoffe induzierte Carcinogenese, sehr wesentlich durch andere nicht cancerogene Substanzen im Sinne einer Richtungsänderung, Beschleunigung oder Verlangsamung der Geschwulstbildung beeinflusst werden kann, wurden auch bei aromatischen Aminen eine Reihe von derartigen Cocarcinogenen untersucht. Meist wurde die Substanz einem Normalfutter beigemischt, seltener parenteral appliziert.

HARRIS konnte durch Zusatz von Leberextrakt und Änderung des Proteingehaltes der Nahrung keine Beeinflussung der Tumorentstehung durch 2-AAF in Rattenlebern erkennen.

ENGEL gelang es, eine Beschleunigung der Tumorentstehung durch Verminderung von Eiweiss und Fett in der Nahrung hervorzurufen. Gering war die Beeinflussung bei Mammatumoren (25 %), sehr hoch dagegen bei Tumoren der Gesichtspartie (75 % und mehr).

HEIMANN u. MEISEL konnten durch gleichzeitiges Verfüttern von aromatischen Aminosäuren und 2-AAF das Auftreten von Lebercirrhosen und Lebercarcinomen verhindern.

LAU u. BAIER erzielten durch Cholinmangeldiät keine Beeinflussung der durch 2-AAF erzeugten Tumoren bei Ratten.

DUNNING u. a. gelang es, durch Fütterung von 2-AAF mit Tryptophanzusatz die Tumorrates wesentlich zu erhöhen. In 2 Versuchsreihen mit und ohne Tryptophanzusatz war bei den Tieren, die zusätzlich Tryptophan erhielten, die Zahl der Blasentumoren 3 mal so hoch.

BIELSCHOWSKY fand nach Zufuhr von Glykozyamin (20 mg pro Ratte und Tag) zur 2-AAF Fütterung bei weiblichen Ratten eine Erhöhung der Zahl der Leber- und Mammatumoren.

Bei der Verfütterung von 2-AAF sahen MILLER u. a., dass sich bei männlichen Ratten die Tumoren schneller und in grösserer Zahl entwickelten als bei Weibchen.

CANTAROW u. Mitarbeiter beobachteten den Einfluss verschiedener Sexualhormone auf die 2-AAF-Carcinogenese und erreichten durch Injektion von grossen Mengen Östrogen und Androgen bei Sherman-Ratten eine Zunahme der cystischen und neoplastischen Leberveränderungen.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In Fortsetzung früherer Arbeiten wurde die unterschiedliche Wirkung von 2-Acetylaminofluoren in Verbindung mit Cyren B (Diäthyl-dioxy-stilbenpropionat Bayer) auf kastrierte männliche Ratten und Goldhamster untersucht.

METHODIK

50 6 Wochen alte männliche Goldhamster (Stamm Israel) Durchschnittsgewicht 30 g und 50 6 Wochen alte männliche Ratten (Stamm Sprague Dawley) Durchschnittsgewicht 90 g wurden kastriert. Die Tiere erhielten täglich 5 - 10 mg 2-AAF (im Futter eingebacken). Zusätzlich wurden den Tieren 3 mal

wöchentlich 0,6 mg Cyren B gelöst in 0,2 ccm Sesamöl injiziert.

2-AAF wurde in kleinen Broten verfüttert, die wie folgt bereitet wurden:

1 g 2-AAF wurde in 30 ccm Aceton gelöst und 100 ml Sesamöl dazugegeben. Nach Verdampfen des Acetons im Brutschrank wurden 1 kg Weissbrot, 1 kg Körner (Weizen, Mais, Gerste zu gleichen Teilen) und 1 Liter Wasser dazugegeben und das ganze zu einem Teig verrührt. Aus dieser Masse wurden walnussgrosse Stücke geformt und diese bei 120° im Ofen getrocknet.

Das Nahrungsgemisch enthält in 2,5 g etwa 1 mg 2-AAF. Bei einem durchschnittlichen Futterverbrauch von 10 - 15 g je Tier und Tag entspricht das einer Aufnahme von 4 - 6 mg 2-AAF täglich.

Diese Behandlung überlebten die Ratten maximal 9,5 Monate, im Mittel 7-8 Monate; die Hamster maximal 13, im Mittel 8-9 Monate.

Bei der Sektion wurde makroskopisch auf Tumoren bzw. Metastasen geachtet. Von den Organen wurden Lungen, Leber, Milz und Nieren in 10 % Formalin fixiert. Stücke davon mit zum Teil makroskopisch auffälligen Befunden wurden in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Hämotoxin-Eosin gefärbt.

Jeweils 30 Ratten und Hamster konnten ausgewertet werden.

ERGEBNISSE

Zu Beginn der Fütterungsversuche konnte die bereits mehrfach beobachtete hohe Toxizität von 2-AAF bestätigt werden. Ein Drittel aller Tiere starb in den ersten 2 Wochen, ohne dass Organveränderungen nachweisbar waren.

Die ersten Auswirkungen der schädigenden Noxe lassen sich in der Hamsterleber vom 45. Tage an erfassen. Die Glisson'schen Felder sind verbreitert. Die Leberzellen zeigen lediglich eine Kernunregelmässigkeit. Später kommt es zur Ausbildung von cirrhoseartigen Veränderungen und cystischer Degeneration der Leber. Diese Veränderungen wurden von DONTENWILL u. MOHR als knotige Dystrophie und Cystenleber beschrieben.

Bronchopneumonien fanden sich bei 9 Hamstern, 8 davon wurden über 270 Tage behandelt. Die Lungen zeigten eine kapilläre Hyperämie, zellige Infiltration und Verdickung der interalveolären Septen. Teilweise fand sich ein zelliger Detritus in den Alveolarlichtungen. Betroffen waren vor allem peribronchiale und zentrale Lungenanteile.

Milz und Nieren der Tiere zeigten nach einer Behandlungszeit von über 270 Tagen eine mässige bis hochgradige Amyloidose. Ein Befund, der beim Goldhamster auch ohne Behandlung beschrieben wurde (DONTENWILL, RANZ u. MOHR) und als Altersveränderung zu werten ist.

Bei den Ratten sahen wir ähnliche Leberveränderungen. Vom 90. Behandlungstage an fanden sich cirrhotische und cystische Veränderungen. Die cystische Degeneration erreicht aber nie das Ausmass der beim Hamster beobachteten Leberveränderungen.

Im Vordergrund standen bei den mit 2-AAF behandelten Ratten die Lungenveränderungen. 20 Tiere zeigten unterschiedliche Lungenbefunde. Wir fanden pseudolobuläre und Bronchopneumonien von unterschiedlicher Ausdehnung. Bei 6 Tieren traten nach dem 180. Behandlungstage weissliche, stecknadelkopfgrosse Knötchen dicht unter der Pleura auf. In einem Fall fanden sich multiple solide Knötchen über beiden Lungen. In zentralen, hilusnahen Bereichen wurden keine Knötchen angetroffen. Histologisch erwiesen sich die Knötchen als Gruppen von konzentrisch geschichteten Zellen, von denen die äusseren zylindrische Form zeigen und sich gegen das Zentrum zu immer mehr abplatten. Im inneren fanden sich schalenartig aufeinanderliegende, weitgehend kernlose Hornlamellen. Ein infiltratives Wachstum war deutlich nachweisbar. Die Veränderungen erwiesen sich bei der histologischen Untersuchung als verhornende Plattenepithelcarcinome der Lunge. In 5 Fällen waren die Carcinome solitär, in einem Fall multipel angeordnet. Die Carcinome entstanden in einem Zeitraum zwischen 180 und 285 Tagen nach einer Gesamtcarcinogenmenge von 0,9 g bzw. 1,4 g. Bei der Hälfte der Tiere fanden sich zusätzlich entzündliche Lungenveränderungen, und zwar bei den Tieren, die zwischen 0,9 g und 1,1 g des Carcinogens erhalten hatten. Bei einer grösseren Carcinogenmenge 1,2 g bis 1,4 g wurden keine entzündlichen Veränderungen angetroffen.

Bei der Hälfte, der mit 2-AAF behandelten Ratten fand sich eine Hämosiderose der Milz. Vom 165. Behandlungstage an zeigte sich regelmässig eine rostbraune Farbe und Ablagerungen von gelbbraunen, scholligen Pigmentkörnchen in den Reticulumzellen.

Bei 5 Tieren fand sich einseitig eine Pyelonephritis. In einem Fall beobachteten wir eine hochgradige glomerulo-tubuläre Nephrose. (Siehe Tabellen)

Versuchs- dauer (Tage)	2-AAF Dosis (mg)	Veränderungen in			
		Leber	Lunge	Milz	Niere
30	150	-	-	-	-
36	180	-	Pneumonie	-	-
45	225	Knotige Dystrophie mit geringen GGW		-	-
45	225	Knotige Dystrophie mit geringen GGW	-	-	-
66	330	-	-	-	-
75	375	-	-	-	-
75	375	-	-	-	-
90	450	-	-	-	-
90	450	Knotige Dystrophie mit geringen GGW	-	-	-
90	450	Knotige Dystrophie mit starken GGW	-	-	-

Männliche kastrierte Goldhamster behandelt mit 5 mg 2-AAF tgl. und 0,6 mg Cyren B 3 mal wöchentlich. (GGW = Gallengangswucherungen)

Versuchs- dauer (Tage)	2-AAF Dosis (mg)	Veränderungen in			
		Leber	Lunge	Milz	Niere
96	480	Dystrophie mit geringen GGW	-	-	-
230	1150	Knotige Dystrophie mit geringen GGW	-	-	-
240	1180	Knotige Dystrophie mit geringen GGW	-	-	-
270	1350	Cystenleber Cirrhose	-	starke Amyloidose	starke Amyloidose
270	1350	knotige Dystrophie mit geringen GGW	Pneumonie	starke Amyloidose	geringe Amyloidose
270	1350	knotige Dystrophie mit geringen GGW (Adenom)	Bronchopneumonie	-	-
270	1350	Cystenleber	-	-	-
300	1500	Cystenleber mit Cirrhose	-	hochgradige Amyloidose	hochgradige Amyloidose
300	1500	Cystenleber mit Cirrhose	Bronchopneumonie	geringe Amyloidose	geringe Amyloidose
300	1500	Cystenleber mit Cirrhose	-	hochgradige Amyloidose	-

Männliche kastrierte Goldhamster, behandelt mit 5 mg 2-AAF tgl. und 3 mal 0,6 mg Cyren B wöchentlich. (GGW = Gallengangswucherungen)

Versuchsdauer (Tage)	2-AAF Dosis (mg)	Veränderungen in			
		Leber	Lunge	Milz	Niere
300	1500	Cystenleber mit Cirrhose	Bronchopneumonie	geringe Amyloidose	geringe Amyloidose
300	1500	Cystenleber mit Cirrhose	"	hochgradige Amyloidose	geringe Amyloidose
300	1500	Cystenleber mit Cirrhose	"	hochgradige Amyloidose	geringe Amyloidose
300	1500	Cystenleber mit Cirrhose	"	geringe Amyloidose	geringe Amyloidose
315	1575	Cystenleber mit Cirrhose	-	hochgradige Amyloidose	geringe Amyloidose
315	1575	knotige Dystrophie mit geringen GGW	Bronchopneumonie	hochgradige Amyloidose	hochgradige Amyloidose
320	1600	Cystenleber mit Cirrhose	-	hochgradige Amyloidose	hochgradige Amyloidose
360	1800	knotige Dystrophie mit geringen GGW	-	geringe Amyloidose	geringe Amyloidose
360	1800	knotige Dystrophie mit geringen GGW	-	geringe Amyloidose	geringe Amyloidose
390	1950	Cystenleber	Pneumonie	-	-

Männliche kastrierte Goldhamster, behandelt mit 5 mg 2-AAF tgl. und 3 mal 0,6 mg Cyren B wöchentlich. (GGW = Gallengangswucherungen)

Versuchsdauer (Tage)	2-AAF Dosis (mg)	Veränderungen in			
		Leber	Lunge	Milz	Niere
20	100	-	-	Hämosiderose	-
30	150	-	-	-	-
36	180	-	-	Hämosiderose	-
45	225	beginnende Dystrophie	Pneumonie	-	-
45	225	-	-	-	-
45	225	-	-	-	-
45	225	beginnende Dystrophie	leichte Pneumonie	Hämosiderose	abszedierende Pyelonephritis
60	300	-	-	-	-
75	375	-	-	-	-
75	375	-	-	-	-

Männliche kastrierte Ratten, behandelt mit 5 mg 2-AAF tgl. und 3 mal 0,6 mg Cyren B wöchentlich.

Versuchs- dauer (Tage)	2-AAF Dosis (mg)	Veränderungen in			
		Leber	Lunge	Milz	Niere
80	400	-	Pneumonie	Hämosiderose	-
90	450	beginnende Dystrophie	-	-	-
105	525	-	Pneumonie	-	-
135	675	geringe Dystrophie	-	-	-
150	750	geringe Dystrophie	Pneumonie	-	-
165	825	geringe GGW	Pneumonie	Hämosiderose	eitrige Pyelitis
180	900	geringe GGW	kleines Plattenepithel- carcinom, Pneumonie	"	Pyelonephritis
186	930	Cystenleber	leichte Bronchitis	"	-
195	975	cystische GGW	Plattenepithelcarcinom Bronchopneumonien	"	-
200	1000	cystische GGW	Bronchopneumonie	"	Nephrose

Männliche kastrierte Ratten, behandelt mit 5 mg 2-AAF tgl. und 3 mal 0,6 mg Cyten B wöchentlich. (GGW = Gallengangswucherungen)

Versuchs- dauer (Tage)	2-AAF Dosis (mg)	Veränderungen in			
		Leber	Lunge	Milz	Niere
225	1125	cystische GGW	kleines Plattenepithel- carcinom, Bronchopneum.	Hämosiderose	-
225	1125	geringe Dystrophie GGW	Bronchopneumonie	"	-
230	1150	cystische GGW	Bronchopneumonie	"	-
246	1230	geringe Dystrophie, Cysten	interstitielle Pneumonie	-	-
255	1275	Cystenleber	multiples Platten- epithelcarcinom	-	-
255	1275	Cystenleber	Bronchopneumonie	Hämosiderose	Pyelonephritis
260	1300	Cystenleber	Bronchopneumonie	-	Pyelonephritis
276	1380	Cystenleber	kleines Platten- epithelcarcinom	-	-
285	1425	knotige Dystrophie geringe GGW	Bronchopneumonie	Hämosiderose	-
285	1425	knotige Dystrophie hochgradige GGW	kleines Plattenepithel- carcinom, Bronchitis	"	-

Männliche kastrierte Ratten, behandelt mit 5 mg 2-AAF tgl. und 3 mal 0,6 mg Cyren B wöchentlich. (GGW = Gallengangswucherungen)

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Nach langdauernder Behandlung von Ratten mit 2-AAF und Cyren B traten ähnlich wie in den Untersuchungen von HARRIS Carcinome der Lunge auf. Während HARRIS und andere Untersucher nach 2-AAF zum Teil Adenocarcinome, zum Teil Plattenepithelcarcinome beobachteten, sahen wir nur verhornende Plattenepithelcarcinome. Eine lungencarcinogene Wirkung des 2-AAF war bei den gleichartig behandelten Hamstern nicht vorhanden. Das 2-AAF führt bei den Hamstern lediglich zu Leberveränderungen, die schon eingangs als cystische Leberdystrophie beschrieben wurden. Beide Tierspezies, Hamster und Ratte zeigen also gegenüber dem Carcinogen 2-AAF eine recht unterschiedliche Wirkung. Während bei der parenteralen Applikation von 2-AAF Hamster keine Carcinome der Lunge bekommen, finden sich häufig bei Ratten Lungencarcinome. Die unterschiedliche Wirkung verschiedener oral, subcutan oder intraperitoneal applizierter Carcinogene auf die Lungen verschiedener Versuchstiere haben wir in einer Tabelle zusammengestellt. Eine organotrope Wirkung auf die Lunge der Goldhamster zeigt insbesondere die Gruppe der Nitrosamine, wobei hauptsächlich Plattenepithelcarcinome auftreten. Bei den Ratten konnten nur bei Behandlung mit einzelnen Nitrosaminverbindungen Carcinome in der Lunge erzeugt werden. Die in der Tabelle zusammengestellten Untersuchungen und unsere eigenen Versuche zeigen, dass die organotrope Wirkung von verschiedenen Carcinogenen in der Lunge einmal von der Applikationsart, zum anderen von der Substanz, bzw. von der Tierart abhängig ist. Wahrscheinlich wirken bestimmte Substanzen nur in den Organen, in welchen sie auf Grund bestimmter Abbauvorgänge von der Transportform in die Wirkform überführt werden (DRUCKREY).

Die Nitrosamine rufen bei der Ratte vor allem Leberveränderungen hervor. Hier ist die desalkylisierende Wirkung vorhanden (DRUCKREY u. PREUSS-MANN), die das Nitrosamin in die wirksame Form überführt. Während bei der Ratte in der Trachea und Lunge eine Organdisposition für die Wirkung insbesondere des Diäthylnitrosamins nicht vorhanden ist, zeigt der Hamster gerade für die Nitrosamine in der Trachea und Lunge eine ausgesprochene Organdisposition. Ob diese Organdisposition von einer unterschiedlichen Fermentausrüstung abhängt oder Folge der unterschiedlichen Regenerationsrate der Zellen ist, kann durch unsere Untersuchungen nicht entschieden werden. Die genetisch festgelegte Reaktionsform der einzelnen Organe und Organsysteme ist aber wahrscheinlich ausschlaggebend für die Empfindlichkeit einzelner Gewebsabschnitte oder einzelner Organe gegenüber carcinogenen Substanzen. Bei der unterschiedlichen Empfindlichkeit einzelner Organabschnitte erhebt sich die Frage, ob Abbau- und Entgiftungsvorgänge der carcinogenen Substanz eine Rolle spielen. ob bestimmte Organsysteme eine grössere Resistenz gegenüber der carcinogenen

Autor	Tierart	Carcinogen	Tumorart
Möller	Maus	Teer Rückenhaut	Epitheliome der Lunge
Horning	Maus	2-AAF subcutan	Plattenepithelcarcinome
Harris	Ratte	2-AAF oral	Adenocarcinome Plattenepithelca.
Orr	Ratte	2-AAF oral	Adenome
Fischer	Ratte	2-AAF intraperitoneal	Reticulosarkome
Niskanen	Ratte	DBA intratracheal	Plattenepithelcarcinome
Howell	Ratte	DBA intranasal	Plattenepithelcarcinome
Shabad	Ratte	DBA intratracheal	Adenocarcinome Plattenepithelca.
Della Porta	Hamster	DBA intratracheal	Plattenepithelcarcinome
Herrold	Hamster	BP intratracheal	Plattenepithelcarcinome
Dontenwill	Hamster	BP intratracheal	Plattenepithelcarcinome
Toth	Hamster	Urethan	Lungenadenomatose
Zack	Ratte	Dimethylnitrosamin oral	epitheliale Lungentumoren mit Alveolarzellstruktur
Dontenwill	Hamster	Diäthylnitrosamin verschieden appliziert	Plattenepithelcarcinome
Dontenwill	Hamster	Nitrosopiperidin subcut.	Plattenepithelcarcinome
Druckrey	Ratte	Diamylnitrosamin oral	meist Alveolarzellcarcinome Plattenepithelcarcinome
Druckrey	Ratte	Nitrosomethylurethan i. v.	Adeno-, Alveolar- und Plattenepithelcarcinome

2-AAF = 2-Acetylaminofluoren DBA = Dimethylbenzanthrazen BP = Benzpyren

Noxe besitzen, oder ob die Zellen bestimmter Organe, insbesondere gegenüber oberflächlich einwirkenden carcinogenen Substanzen eine grössere Entgiftungsmöglichkeit haben. Die organotrope Wirkung bestimmter Carcinogene bei verschiedenen Tierarten ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Welche Bedingungen für die beim Hamster offenbar genetisch bedingte Ansprechbarkeit gegenüber Carcinogenen in bestimmten Organsystemen ausschlaggebend sind, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Die Untersuchungen mit Diäthylnitrosamin beim Goldhamster von DONTENWILL u. MOHR zeigen eindeutig, ebenso wie die Untersuchungen mit Benzpyren am gleichen Versuchstier, dass die einzelnen Abschnitte des Respirationssystems auf carcinogene Substanzen sehr unterschiedlich reagieren. Die Mundhöhle ist weitgehend unempfindlich, die Lunge zeigt eine geringe Empfindlichkeit und die Trachea die höchste Empfindlichkeit gegenüber den angewandten Carcinogenen. Während bei lokaler Applikation der carcinogenen Substanz der Hamster sehr früh in der Trachea papilläre Wucherung des Epithels und in der Lunge und Trachea häufig Carcinome zeigt, finden sich z. B. bei der Maus kaum Veränderungen in der Trachea, dagegen vorwiegend Veränderungen in der Lunge. Andere Tiere, wie Meerschweinchen, Kaninchen, Hund und Ente zeigen ebenfalls bei lokaler Applikation hauptsächlich Lungencarcinome aber keine Veränderungen in der Trachea.

Bei den verschiedenen Versuchstieren treten bei gleichartiger Einwirkung in den einzelnen Abschnitten des Respirationstraktes unterschiedliche Reaktionen auf.

Die Untersuchungen zeigen also, dass die Lokalisation der Wirkung carcinogener Noxen nicht allein abhängig ist von Dosis- und Zeitfaktoren, von der Art der Applikation, sondern auch von genetisch festgelegten Faktoren. Dies zeigen insbesondere die unterschiedlichen Reaktionen bestimmter Abschnitte des Respirationstraktes bei gleicher Einwirkung einer carcinogenen Substanz bei verschiedenen Versuchstieren.

Als Beispiel einer möglichen organotropen Wirkung carcinogener Noxen beim Menschen kann man das Trachealcarcinom anführen. Nach RANKE ist die Hypothese, nach der die Entstehung von Carcinomen der Lunge und des Kehlkopfes durch inhalierte Substanzen hervorgerufen wird, nur zum Teil auf die Trachea anwendbar, obwohl die Trachea diesen Substanzen in gleicher Weise ausgesetzt ist. Als mögliche Ursache der relativen Immunität der Trachea beim Menschen werden unterschiedliche Reizwirkung und Entgiftungsfähigkeit der carcinogenen Substanz diskutiert.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der Einleitung werden die wichtigsten Arbeiten über die carcinogene Wirkung des 2-Acetylaminofluoren besprochen. In eigenen Versuchen an Ratten und Goldhamstern wurde die unterschiedliche Wirkung von 2-Acetylaminofluoren und Cyren B auf Leber und Lunge untersucht. Während bei den bis zu 11 Monaten behandelten Ratten 20 % der Tiere nach einer Behandlung von 180 Tagen zum Teil multiple Plattenepithelcarcinome der Lunge zeigten, fanden sich bei den Hamstern nur cirrhotische und cystische Leberveränderungen. Anhand einer Literaturübersicht wird die unterschiedliche Wirkung von carcinogenen Substanzen auf die einzelnen Abschnitte des Respirationstraktes besprochen und die verschiedenen Ursachen der organotropen Wirkung carcinogener Noxen diskutiert. Es wird darauf hingewiesen, dass neben Dosis und Zeitfaktoren für den Ort der Carcinomentstehung auch genetische Faktoren mit ausschlaggebend sind.

Herrn Prof. Dr. W. Dontenwill
danke ich für die Überlassung
des Themas und Herrn Dr. U. Mohr
für die Beschaffung von Literatur.

LITERATUR

- ARMSTRONG, E.C. u. BONSER, G.M.
The carcinogenic action of 2-acetylaminofluorene in various strains of mice.
J. Path. Bact. 59, 19 (1947)
- BIELSCHOWSKY, F.
The effect of glykocycamine on the formation of tumors induced by acetylaminofluorene.
Brit. Med. Bull. 4, 382 (1947)
- BIELSCHOWSKY, F.
The carcinogenic action of 2-acetylaminofluorene and related compounds.
Biochem. J. 37, VI (1943)
- BIELSCHOWSKY, F. u. GREEN, H.N.
Induced carcinoma in the fowl.
Nature 156, 780 (1945)
- BONSER, G.M. u. GREEN, H.N.
Epithelial neoplastic changes in the urinary tract of rabbits induced by feeding with 2-acetylaminofluorene.
J. Path. Bact. 62, 531 (1950)
- BUTENANDT, A. u. DANNENBERG, H.
Die Biochemie der Geschwülste.
Handb. d. allg. Path. Bd. VI/107 (1956)
- CANTAROW, A., PASCHKIS, K.E., STASNEY, J. u. ROTHENBERG, M.S.
The influence of sex hormones upon the hepatic lesions produced by acetaminofluorene.
Cancer Res. 6, 610 (1946)
- DELLA-PORTA, G., KOLB, L. u. SHUBNIK, P.
Induction of tracheobronchial carcinomas in the Syrian golden hamster.
Cancer Res. 18, 592 (1958)

- DIEHLS, O., SCHILL, E. u. TOLSON, T.
Über die Nitrierung des 2-Aminofluorens,
Ber. d. Chem. Ges. 35, 3285 (1902)
- DONTENWILL, W. u. EDER, M.
Histogenese und biologische Verhaltens-
weise hormonell ausgelöster Geschwülste.
Beitr. path. Anat. u. allg. Path. 120,
270 (1959)
- DONTENWILL, W. u. MOHR, U.
Cystische Leberdystrophie beim Goldhamster
im Experiment.
Klin. Wschr. 11, 593 (1961)
- DONTENWILL, W. u. MOHR, U.
Experimentelle Untersuchungen zum Problem
der Carcinomentstehung im Respirationstrakt.
Zschr. f. Krebsforsch. 65, 56 (1962)
- DONTENWILL, W. u. MOHR, U.
Carcinome des Respirationstraktus nach Behand-
lung von Goldhamstern mit Diäthylnitrosamin.
Zschr. f. Krebsforsch. 65, 83 (1962)
- DONTENWILL, W. u. MOHR, U.
Die organotrope Wirkung der Nitrosamine.
Zschr. f. Krebsforsch. 65, 166 (1962)
- DONTENWILL, W., RANZ, H. u. MOHR, U.
Experimentelle Untersuchungen zur Amyloid-
entstehung beim Goldhamster.
Beitr. path. Anat. u. Allg. Path. 122,
389 (1960)
- DRUCKREY, H., AFKHAM, J. u. BLUM, G.
Erzeugung von Lungenkrebs durch Nitroso-
methyleurethan bei intravenöser Gabe an Ratten.
Naturwiss. 49, 451 (1962)

- DRUCKREY, H. u. PREUSSMANN, R.
Erzeugung von Lungenkrebs durch subcutane
Injektion von N, N-Diamylnitrosamin an Ratten.
Naturwiss. 49, 111 (1962)
- DRUCKREY, H. u. PREUSSMANN, R.
Zur Entstehung carcinogener Nitrosamine am
Beispiel des Tabakrauches.
Naturwiss. 49, 498 (1962)
- DUNNING, W.F., CURTIS, M.R. u. MAUN, M.E.
The effect of added dietary tryptophane on the
occurrence of 2-acetylaminofluorene induced
liver and bladder cancers in rats.
Cancer Res. 10, 215 (1950)
- DUNNING, W.F., CURTIS, M.R. u. MADSEN, M.E.
The induction of neoplasms in five strains of
rats with acetylaminofluorene.
Cancer Res. 7, 134 (1947)
- ENGEL, R.W.
Dietary factors influencing the carcino-
genicity of 2-acetaminofluorene.
Cancer Res. 10, 215 (1950)
- FISCHER, W.
Über Tumoren, die durch Acetaminofluoren
hervorgerufen werden, insbesondere über Lun-
gentumoren bei Ratten.
Zbl. allg. Path. 99, 392 (1959)
- GRAFFI, A.
Vortrag beim Rundgespräch Hinterzarten.
März 1963
- GRAFFI, A. u. BIELKA, H.
Probleme der experimentellen Krebsforschung.
S. 23 Leipzig (1959)
- HARRIS, P.N.
Production of tumors in rats by aminofluorene
and 2-acetylaminofluorene.
Cancer Res. 7, 88 (1947)

- HEIMANN, J. u. MEISEL, D. Tumors of salivary and parathyreoid glands in rats fed with 2-acetylaminofluorene.
Cancer Res. 6, 617 (1946)
- HERROLD, M.K. u. DUNHAM, L.J.
Induction of carcinoma and papilloma of the tracheobronchial mucosa of the Syrian hamster by intratracheal instillation of benzo-pyrene.
J. Nat. Cancer Inst. 28, 467 (1962)
- HORNING, E.S.
Die Erzeugung von Lungenkrebsen bei Mäusen.
Brit. J. Cancer 4, 235 (1950)
- HOWELL, J.S.
Intranasal administration of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene to rats: the development of breast and lung tumors.
Brit. J. Cancer 15, 263 (1961)
- LAU, H. u. BAIER, P.
Über Versuche zur gelenkten Krebserzeugung durch Zusammenwirken einer spezifischen Krebsnoxe (2-Acetylaminofluoren) und einer nicht krebserzeugenden spezifischen Schädigung (Cholinmangelernährung).
Dtsch. Zschr. f. Chir. 278, 156 (1954)
- LAUBER, W. u. DANNENBERG, P.
Zur Morphologie der durch p-Dimethylaminoazobenzol erzeugten Leberveränderungen und Tumoren bei der Ratte.
Zschr. f. Krebsforsch. 61, 327 (1956)
- LOPEZ, E.V.
Glioma in a rat fed with 2-acetylaminofluorene
Nature 156, 296 (1945)
- MALUGUEENA, L.L.
Ref. in Excerpta Medica Cancer 7, 19 (1959)
Vopr. oncol. 3/4, 279 (1958)
- MILLER, E.C., MILLER, J.A., SANDIN, R.B. u. BROWN, R.K.
The carcinogenic activities of certain analogues of 2-acetylaminofluorene in the rat.
Cancer Res. 9, 504 (1949)

- MÖLLER, P. Primärer Lungenkrebs bei mit Teer gepinselten Ratten.
Acta path. et microbiol. scand. 1, 4 (1924)
- MORRIS, H.P. u. EYESTONE, W.H. Tumors of the liver and the urinary bladder of the dog after ingestion of 2-acetylaminofluorene.
J. of the Nat. Cancer Inst. 13, 1139 (1953)
- NISKANEN, K.O. Observations on metaplasia of the bronchial epithelium and its relation to carcinoma of the lung; pathoanatomical and experimental researches.
Acta path. et mikrobiol. scand. supp. 80, 1 (1949)
- ORR, J.W. u. BIELSCHOWSKA, F. The histology of pulmonary tumors of the rat induced by 2-acetylaminofluorene.
Brit. J. Cancer 1, 396 (1947)
- RANKE, E.J. Tracheogenic Carcinoma.
J. Am. Med. Ass. 182, 519 (1962)
- SHABAD, L.M. Experimental cancer of the lung.
J. of the Nat. Cancer Inst. 28, 1305 (1962)
- SKORYNA, S.C., RUDIS, L.A. u. WEBSTER, D.R. Pathogenesis of feline lung tumors produced by 2-acetylaminofluorene.
Cancer Res. 11, 280 (1951)
- SKORYNA, S.C., ROSS, R.C. u. RUDIS, L.A. Histogenese der Talgdrüsencarcinome bei Ratten nach 2-Acetylaminofluoren.
J. Exper. Med. 94, 1 (1951)
- STASNEY, J., PASCHKIS, K.E., CANTAROW, A. u. ROTHENBERG, M.S. Neoplasms in rats with 2-acetaminofluorene and sex hormones.
Cancer Res. 7, 356 (1947)

TOTH, B., TOMATIS, L. u. SHUBIK, P.

Multipotential carcinogenesis with urethan in the Syrian golden hamster.

Cancer Res. 21, 1537 (1961)

WILSON, R.H., DE EDS, F. u. COX, A.J. Jr.

The toxicity and carcinogenic activity of 2-acetaminofluorene.

Cancer Res. 1, 595 (1941)

WILSON, R.H., DE EDS, F. u. COX, A.J. Jr.

The carcinogenic activity of 2-acetaminofluorene.

Cancer Res. 7, 444 (1947)

ZAK, G.F., HOLZNER, J.H., SINGER, E.J. u. POPPER, H.

Renal and pulmonary tumors in rats fed dimethylnitrosamine.

Cancer Res. 20, 96 (1960)

LEBENS LAUF

Ich, Ulrich Schmidt, wurde am 1.5.1936 in Magdeburg als Sohn des Bankangestellten Fritz Schmidt und seiner Ehefrau Martha geb. Wallborn, geboren.

Von 1942 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Magdeburg und in Eickendorf bei Magdeburg und von 1950 bis 1954 die Oberschule in Schönebeck a. d. Elbe.

Nach Ablegung der Reifeprüfung im Jahre 1954 arbeitete ich ein Jahr im Krankenhaus Altstadt zu Magdeburg als Krankenpfleger.

Von 1955 bis 1961 gehörte ich den Medizinischen Fakultäten der Freien Universität Berlin, der Philipps-Universität zu Marburg und der Ludwig-Maximilians-Universität zu München an.

Nach bestandener ärztlicher Prüfung im Sommer 1961 arbeitete ich ein Jahr im Pathologischen Institut der Universität München als Medizinalassistent. Seit August 1962 bin ich in der II. Medizinischen Klinik der Universität München als Medizinalassistent beschäftigt.



